

УДК 616.12-092

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА УСТОЙЧИВОСТЬ МИОКАРДА К ИШЕМИЧЕСКИМ И РЕПЕРFUЗИОННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЯМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Семикова Г.В., <sup>2</sup>Торопова Я.Г., <sup>2</sup>Корнюшин О.В., <sup>1</sup>Берко О.М.,  
<sup>1</sup>Глистенкова Д.Д., <sup>1</sup>Краснюк К.В., <sup>2</sup>Минасян С.М.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: yana.toropova@mail.ru

В последние годы для лечения ожирения и сахарного диабета стали применяться бариатрические операции, модифицирующие анатомию желудочно-кишечного тракта и изменяющие профиль гастроинтестинальных пептидов. Для оценки долгосрочных влияний различных видов бариатрических операций на сердечно-сосудистую систему необходимо проведение сравнительных исследований. В данной работе производилась сравнительная оценка гемодинамических показателей изолированных сердец после выполнения различных видов бариатрических операций на крысах, не страдающих ожирением и сахарным диабетом. Полученные результаты показали отсутствие выраженного влияния выполненных операций на устойчивость миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению в опытах *ex vivo* в условиях отсутствия метаболических изменений, характерных для ожирения и СД2.

**Ключевые слова:** бариатрическая хирургия, ишемия, реперфузия, продольная резекция желудка, илеотранспозиция, ишемия-реперфузия, изолированное сердце

## EFFECTS OF BARIATRIC SURGERY ON MYOCARDIAL RESISTANCE TO ISCHEMIA AND REPERFUSION INJURY IN THE EXPERIMENT

<sup>1</sup>Semikova G.V., <sup>2</sup>Toropova Ya.G., <sup>2</sup>Kornyushin O.V., <sup>1</sup>Berko O.M., <sup>1</sup>Glistenkova D.D.,  
<sup>1</sup>Krasnyuk K.V., <sup>2</sup>Minasyan S.M.

<sup>1</sup>Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg;

<sup>2</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: yana.toropova@mail.ru

To date, bariatric surgery, causing modification of gastrointestinal tract and concentration of gastrointestinal hormones, is often used to treat obesity and diabetes mellitus type 2. Comparative studies are needed to assess the long-term effects of various types of bariatric surgery on the cardiovascular system. Aim of this study is to compare in rats without obesity and diabetes mellitus the influence of various bariatric surgery on hemodynamic parameters and myocardial resistance to ischemia and reperfusion injury in the experiment *ex vivo*. The results obtained did not reveal a significant effect of various bariatric surgeries on myocardial resistance to ischemia and reperfusion injury in *ex vivo* experiments in the absence of metabolic disorders of obesity and diabetes mellitus type 2.

**Keywords:** bariatric surgery, ischemia, reperfusion, sleeve gastrectomy, ileal transposition, hemodynamic, ischemia-reperfusion, isolated heart

На сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем в медицине являются ожирение и сахарный диабет – две патологии, которые зачастую идут рука об руку, сопровождая пациента на пути к ранней инвалидизации и смерти, вызванной в первую очередь сердечно-сосудистыми заболеваниями.

За последние двадцать лет количество людей, страдающих ожирением, в мире увеличилось более чем в два раза [1]. Согласно прогнозам, при текущем темпе распространения ожирения к 2030 году более 60% населения мира будут иметь избыточный вес или страдать ожирением [2]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, по всему миру ожирение является причиной смерти в 10–13% случаев.

Висцеральное ожирение является важнейшим фактором, лежащим в основе

инсулинорезистентности (ИР), которая, в свою очередь, является ключевым звеном развития СД.

На сегодняшний день в мире СД страдают 285 миллионов людей, 85–95% которых составляют пациенты с СД 2 типа. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 г. количество больных диабетом практически удвоится. [3] Необходимо отметить, что СД до настоящего времени остается медленно прогрессирующим заболеванием, при котором на фоне медикаментозной терапии целевой контроль достигается лишь у 30% больных. Лечение ожирения с помощью фармакотерапии и диеты также не всегда эффективно.

В связи с этим методы бариатрической хирургии являются клинически значимой альтернативой в лечении этих заболеваний. Было установлено, что бариатрические опе-

рации (БО) с высокой частотой приводят к ремиссии сопутствующих ожирению метаболических нарушений, таких как дислипидемия и СД. Так, по данным метаанализа Бухвальда, после бариатрических вмешательств отмечается снижение массы тела в среднем на 61,2%. При этом ремиссия диабета отмечалась у 76,8% больных, дислипидемии у 70%, а артериальной гипертензии у 61,7% [3]. Именно феномен ремиссии сахарного диабета после БО позволил ввести новое понятие – метаболическая хирургия.

Метаболический эффект БО обеспечивается как за счет ограничения поступления питательных веществ, так и за счет влияния БО на процесс секреции гастроинтестинальных гормонов (гормонов желудочно-кишечного тракта, ГИП). Наиболее значимым с точки зрения метаболизма является характерный для глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) инкретиновый эффект. Он заключается в стимуляции выработки инсулина в ответ на пероральный прием глюкозы.

Действие ГИП не ограничивается влиянием на углеводный метаболизм; для них были доказаны разнообразные системные эффекты. На сегодняшний день наиболее изученными являются эффекты ГПП-1 и гормонов группы грелина (грелин, обестатин) [4]. Докладывают о цитопротективном действии ГПП-1 и грелина в отношении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, миокарда, [5] головного мозга, [6] гепатоцитов [7] и системы эндотелия [8]. Помимо цитопротективного, обширное рецепторное поле ГИП опосредует и иные плейотропные эффекты, в частности вазодилатационный. В отличие от действия фармакологических аналогов ГИП, БО приводит к устойчивому изменению профиля ГИП – снижению секреции одних и повышению уровня других ГИП, в зависимости от типа БО.

**Цель:** изучить влияние различных видов БО на устойчивость миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению в эксперименте в условиях физиологической нормы.

#### Материалы и методы исследования

В исследовании использовались крысы-самцы стока Wistar (самцы),  $m = 200 \pm 50$  грамм, которым выполнялась операция продольной резекции желудка (ПРЖ, группа ПРЖ) и илеотранспозиции (ИТ, группа ИТ). Операция ПРЖ выполнялась в связи с широким клиническим распространением, существенным послеоперационным снижением уровня грелина и умеренным повышением ГПП-1 в плазме крови. Выбор операции ИТ был обусловлен выраженным послеоперационным селективным повышением ГПП-1. Контрольной группе выполняли лапаротомию.

Через 4 недели после операции выполнялось моделирование ишемического и реперфузионного повреждения на изолированных сердцах крыс, перфузируемых методом Лангендорфа [9].

#### Оценка сократительной функции изолированных сердец

Параметры сократительной активности изолированных сердец регистрировали в изоволюмическом режиме с помощью введенного в полость левого желудочка латексного баллончика, соединенного с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований PhysExp (Кардиопротект, Россия). Баллончик заполняли дистиллированной водой, объем которой был достаточным для создания конечно-диастолического давления в левом желудочке на уровне 10 мм Hg. Оценку сердечной деятельности проводили регистрацией кривой внутрижелудочкового давления. Дальнейший расчет параметров сократимости изолированного сердца осуществляли с помощью оригинальной прикладной программы PhysExp.

Мониторинг физиологических показателей изолированных сердец осуществляли на всем этапе реперфузионного периода. Осуществляли мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), систолического артериального давления (САД, мм рт.ст.); давления, развиваемого левым желудочком (ДРЛЖ, мм Hg) (вычисляли как разницу между систолическим и диастолическим давлением), и интенсивности сократительной функции левого желудочка (характеризовали произведением ДРЛЖ на ЧСС, мм Hg/мин).

#### Оценка коронарного кровотока изолированных сердец

Критерием оценки коронарного кровотока изолированных сердец являлся коронарный проток (КП) – количество перфузата, протекающего через коронарные сосуды за одну минуту, мл/мин. Регистрацию коронарного протока проводили на 20-й минуте перфузии раствором Кребса – Хензеляйта (до ишемии, исходные показатели), на 5, 15, 30, 45 и 60 минутах реперфузионного периода.

**Критерии исключения:** из общего количества изолированных сердец, первоначально включенных в исследование, часть в дальнейшем была исключена на основании следующих критериев:

1. Технические ошибки при катетеризации изолированного сердца или неправильное введение баллончика.
2. Коронарный проток менее 7 и более 15 мл/мин.
3. Нарушения ритма.
4. ДРЛЖ менее 80 мм рт.ст.
5. Отрицательная динамика показателей в течение 20-минутного стабилизационного периода (ДРЛЖ, САД, ЧСС, КП) [10].

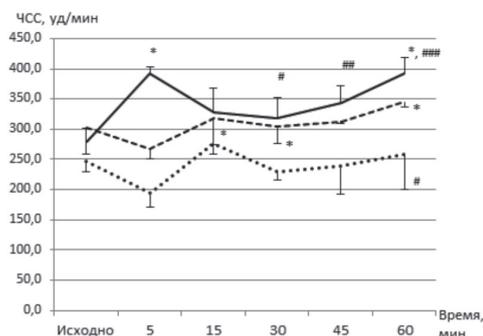
#### Ограничения данной работы

В рамках данной работы не производили оценку влияния отдельных видов БО на устойчивость миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению на модели сахарного диабета и ожирения. В ходе исследования оценивался суммарный эффект формирующего профиля гормонов после выполненных БО (оценка уровня отдельных гастроинтестинальных гормонов не производилась).

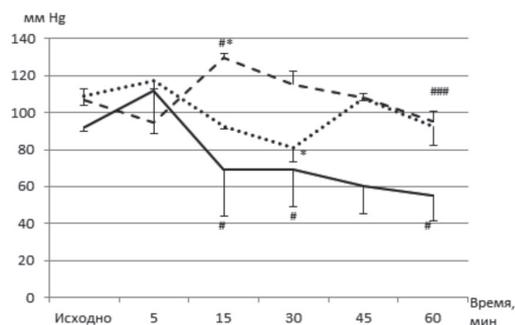
#### Статистическая обработка результатов

Статистическая достоверность различий функциональных данных в каждой временной точке оценивалась с помощью программного пакета STATISTICA 10.0 и непараметрического критерия Манна – Уитни. Все функциональные данные выражались в виде «среднее и ошибка среднего». Значения  $p < 0,05$  рассматривались как достоверные.

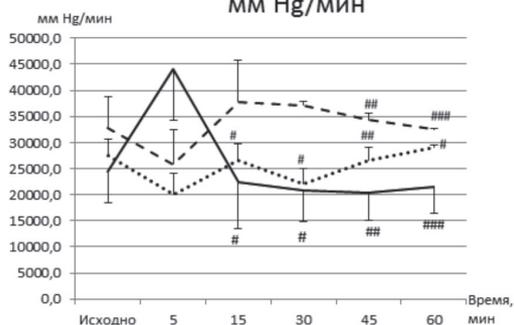
Частота сердечных сокращений, уд/мин



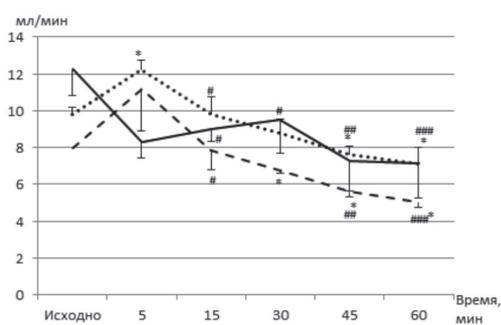
Давление, развиваемое ЛЖ, мм Hg



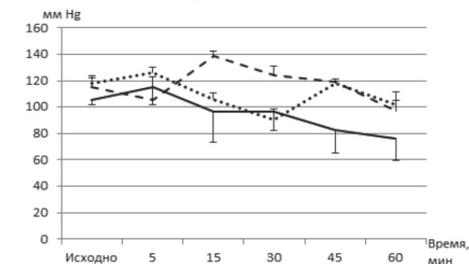
Интенсивность сократительной функции, мм Hg/мин



Коронарный проток, мл/мин



Систолическое артериальное давление, мм Hg



— Контроль  
 - - - - - Продольная резекция желудка  
 ..... Илеотранспозиция

Влияние различных типов БО на гемодинамические показатели изолированных сердец крыс.

\*  $P < 0,05$  относительно исходного уровня (до ишемии),  
 #  $P < 0,05$  относительно 5 минуты реперфузионного периода,  
 ##  $P < 0,05$  относительно 5 и 30 минут реперфузионного периода,  
 ###  $P < 0,05$  относительно 5, 30, 45 минут реперфузионного периода

### Результаты исследования и их обсуждение

Исходные (доишемические) показатели сократительной активности и КП изолированных сердец во всех исследуемых группах статистически не различались ( $p > 0,05$ ) (рисунок). На данном этапе эксперимента изолированные сердца исследуемых групп демонстрировали следующие показатели сократительной активности: САД составляло  $113,5 \pm 3,3$  мм Hg, ДРЛЖ –  $104,2 \pm 3,5$  мм Hg, ИСФ –  $27862,7 \pm 6767$  мм Hg/мин, ЧСС –  $274,4 \pm 17$  уд/мин, КП –  $10,5 \pm 0,7$  мл/мин.

В начале реперфузионного периода в группе контроля отмечалось частичное восстановление параметров сократительной функции. Так, САД в данной группе на указанном этапе составляло  $115 \pm 13$  мм Hg, ДРЛЖ –  $117,3 \pm 4,3$  мм Hg, ИСФ –  $44008,0 \pm 9846$  мм Hg/мин, ЧСС –  $391,3 \pm 11,6$  уд/мин, КП –  $8,3 \pm 0,9$  мл/мин. Однако на момент окончания реперфузии наблюдалось снижение сократительной активности сердец данной группы. САД в группе контроля на данном этапе составляло  $76 \pm 16$  мм Hg, ДРЛЖ –  $55,5 \pm 13,0$  мм

Hg, ИСФ –  $21577,5 \pm 5269$  мм Hg/мин, ЧСС –  $393,0 \pm 26,0$  уд/мин, КП –  $7,1 \pm 1,9$  мл/мин. Снижение сократительной активности сердец группы контроля обусловлено альтерирующим влиянием факторов реперфузии и реоксигенации.

Сердца групп ПРЖ и ИТ на начальном этапе реперфузионного периода демонстрировали равную степень восстановления параметров сократительной активности: САД составляло  $105,3 \pm 17,8$  мм Hg (группа ПРЖ) и  $126 \pm 4$  мм Hg (группа ИТ) соответственно ( $p > 0,05$  между группами, по сравнению с контролем). ДРЛЖ составляло  $94,5 \pm 18$  мм Hg (группа ПРЖ) и  $117,3 \pm 4,3$  мм Hg (группа ИТ) соответственно ( $p > 0,05$  между группами, по сравнению с контролем); ЧСС составляла  $267,3 \pm 16,8$  уд/мин и  $194,5 \pm 24,4$  уд/мин ( $p > 0,05$  между группами, по сравнению с контролем); КП составлял  $11,2 \pm 2,3$  (группа ПРЖ) и  $12,3 \pm 0,5$  (группа ИТ) мл/мин ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем).

В динамике реперфузионного периода в изолированных сердцах групп ПРЖ и ИТ наблюдалось постепенное снижение эффективности гемодинамики в виде снижения САД и ДРЛЖ, ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем). КП во группах ПРЖ и ИТ равномерно снижался, достоверных различий между группами выявлено не было. ( $p < 0,05$ )

Сердца групп ПРЖ и ИТ к концу реперфузионного периода демонстрировали схожие параметры сократительной активности. В указанный момент САД в группах составило: в группе ПРЖ –  $97 \pm 8$  мм Hg, в группе ИТ –  $102 \pm 9,8$  мм Hg ( $p > 0,05$  между группами). ДРЛЖ находилось на схожем уровне: в группе ПРЖ –  $95,2 \pm 5,6$  мм Hg, в группе ИТ –  $92,6 \pm 10$  мм Hg. ( $p > 0,05$ ). ЧСС составляла для групп ПРЖ и ИТ  $345 \pm 9$  уд/мин и  $257,8 \pm 57$  уд/мин ( $p > 0,05$  между группами, по сравнению с контролем); КП составлял  $5 \pm 0,3$  (группа ПРЖ) и  $7,1 \pm 0,7$  (группа ИТ) мл/мин. ( $p > 0,05$  между группами, по сравнению с контролем).

Таким образом, выполненные бариатрические операции ПРЖ и ИТ не обуславливают выраженного протективного эффекта в отношении ишемизированного и реперфузируемого миокарда.

Как известно, инкретины обеспечивают до 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей, в то время как у больных СД2 вклад инкретинов в стимуляцию секреции инсулина снижен до 40%. В ранних исследованиях было показано, что сниженный уровень (ГПП-1) и инкретинового ответа являются следствиями сахарного диабета, были получены дан-

ные, демонстрирующие снижение уровня (ГПП-1) у больных с СД2 [11]. Тем не менее в ряде последующих исследований были получены противоречивые результаты, а по данным двух мета-анализов [12, 13] разницы в уровне ГПП-1 на фоне стимуляции у здоровых и больных СД2 получено не было.

Вероятно, отсутствие кардиопротективного эффекта может быть обусловлено исходно физиологическими уровнями ГПП-1 до выполнения БО и отсутствием значимого в отношении ишемизированного миокарда в условиях нормы. Также может иметь значение тот факт, что при ПРЖ единственным источником грелина остается двенадцатиперстная кишка, секреторного потенциала которой недостаточно для осуществления кардиопротекторного эффекта.

### Заключение

Полученные результаты показали отсутствие выраженного влияния ПРЖ и ИТ на устойчивость миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению в опытах *ex vivo* в условиях отсутствия метаболических изменений, характерных для ожирения и СД2. Полученные результаты обуславливают целесообразность дальнейшего изучения кардиопротективного влияния различных типов бариатрических операций в условиях *in vivo* на моделях ожирения и СД2.

*Работа выполнена на средства гранта РФФИ № 16-34-01079\17 «Влияние изменения профиля гормонов желудочно-кишечного тракта после бариатрических операций на устойчивость миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению».*

### Список литературы

1. Finucane M.M. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. – 2011. – vol. 377. – P. 557–567.
2. Kelly T., Yang W., Chen C.S., Reynolds K., He J: Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *IntJObes*. – 2008. – vol. 32. – P. 1431–1437.
3. TOS/ANA/ACC Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Practice Guidelines and The Obesity Society. Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society, 2013.
4. Корнюшин О.В., Торопова Я.Г., Семикова Г.В., Неймарк А.Е., Дора С.В., Давыдова Е.Е., Карелли Л., Ткачук О.В., Маркитантова А.С. Патофизиологические аспекты плейотропных эффектов гастроинтестинальных гормонов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 10(134). – С. 4–14.
5. Chai W., Dong Z., Wang N. et al. Glucagonlike peptide 1 recruits microvasculature and increases glucose use in microvasculature and increases glucose use in muscle via nitric oxide-dependent mechanism. *Diabetes*. – 2012. – vol. 61. – P. 888–896.

6. Perry T., Lahiri D. K., Sambamurti K. et al. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (Aβ) levels and protects hippocampal neurons from death induced by Aβ and iron. *J. Neurosci Res.* – 2003. – vol. 72(5). – P. 603–612.
7. D’Alessio D.A., Kahn S. E., Leusner C. R. et al. Glucagon-like peptide 1 enhances glucose tolerance both by stimulation of insulin release and by increasing insulin-independent glucose disposal. *J. Clin Invest.* 1994, vol. 93, P. 2263–2266.
8. Ban K., Noyan-Ashraf M.H., Hofer J. et al. Cardio-protective and vasodilatory actions of glucagonlike peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation.* – 2008. – vol. 117. – P. 2340–2350.
9. Торопова Я.Г., Осяев Н.Ю., Мухамадияров Р.А. Перфузия изолированного сердца методами Лангендорфа и Нилли: особенности техники и применение в современных исследованиях // *Трансляционная медицина.* – 2014. – № 4 (29). – С. 34–39.
10. Торопова Я.Г., Осяев Н.Ю., Долинчик Т.Р. Изучение сократительной функции и степени повреждения миокарда на модели изолированного сердца крысы, подвергнутого четырехчасовой кардиоплегической ишемии и реперфузии в условиях посткондиционирования левосименданом // *Трансляционная медицина.* – 2015. – № 2–3. – С. 76–83.
11. Nauck M., Stuckmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* – 1986. – vol. 29. – P. 46–52.
12. Mentis N., Vardarli I., Kothe L.D., et al. GIP does not potentiate the antidiabetic effects of GLP-1 in hyperglycemic patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* – 2011. – vol. 60(4). – P. 1270–1276.
13. Calanna S., Christensen M., Holst J.J., Laferrere B., Gluud L.L., Vilsboll T., Knop F.K. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia.* – 2013. – vol. 56(5). – P. 965–972.